

当归注射液对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用

陈少刚 李长潮 庄学煊 陈焕昭 石刚刚

内容提要 家兔在结扎冠状动脉左室支前 10 min, 经耳缘静脉恒速(0.4 ml/min)输注当归注射液(50 mg/kg, 30 ml), 可使心肌缺血再灌注后的左室内压(LVP)、左室压最大上升及下降速率($\pm dp/dt_{\max}$)均显著高于盐水对照组($P < 0.05 \sim 0.01$), 降低再灌注后血浆磷酸肌酸激酶(CPK)活性及丙二醛(MDA)含量的升幅($P < 0.05 \sim 0.01$)。上述结果表明, 当归注射液对家兔心肌缺血再灌注时心功能降低及心肌细胞损伤具有明显的保护作用。

关键词 当归 缺血 再灌注 家兔 磷酸肌酸激酶 丙二醛

Protective Effects of *Angelica sinensis* injection on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rabbits Chen Shao-gang, Li Chang-chao, Zhuang Xue-xuan, et al Dept. Pharmacology, Medical College of Shantou University, Guangdong(515031)

The injection of aqueous extract of *Angelica sinensis* (AS), 50 mg/kg, 30 ml, were administered intravenously at a rate of 0.4 ml/min by an infusion pump 10 min before the left anterior descending coronary artery of rabbit was ligated, the LVP and $\pm dp/dt_{\max}$ of the rabbit heart injured by ischemia/reperfusion in vivo, were significantly higher than those in the control group (N.S.group, $P < 0.05 \sim 0.01$), and the level of malon-dialdehyde(MDA) and the activity of creatine phosphokinase(CPK) in the blood plasma were lower than those in the control group remarkably($P < 0.05 \sim 0.01$). These results showed that AS exerted obvious protective effects on myocardial dysfunction and myocardial injury induced by ischemia/reperfusion.

Key words *Angelica sinensis* injection, ischemia/reperfusion, rabbit, creatine phosphokinase, malondialdehyde

已有研究表明, 当归(*Angelica sinensis*)具有钙通道阻断作用, 且能缓解冠脉痉挛, 增加冠脉流量, 抗心肌缺血的作用^①。近年我室研究也发现当归注射液对大鼠心肌缺血再灌注所致的心律失常具有保护作用^②。本实验采用家兔心肌缺血再灌注损伤实验模型, 观察了当归注射液对缺血再灌注时心功能低下及心肌损伤的影响, 并初步探讨其作用机制。

材料与方法

1 动物分组及处理 取 4 月龄雄性家兔 36 只, 体重 1.68 ± 0.31 kg(由本校动物中心提供), 随机分为 3 组, 每组 12 只。I 组为当归组, II 组为维拉帕米(异博定)组, III 组为生理盐水对照组。各兔均用戊巴比妥钠(30 mg/kg)静脉注射麻醉, 开胸暴露心脏, 于冠状动脉左室支中 1/2 处穿线以备结扎, 静脉注射肝素(800 μ g/kg)全身抗凝。各组动物均在结扎冠脉

40 min 后松开, I 组动物在结扎冠状动脉前 10 min, 开始经耳缘静脉以电子微量恒量流泵输注(0.4 ml/min)当归注射液(每支 1 ml, 相当于生药 50 mg, 广东小榄制药厂生产, 批号 891012, pH 5.4, 含 Na^+ 137 mmol $\cdot$ L⁻¹, K^+ 6.53 mmol $\cdot$ L⁻¹, Ca^{2+} 0.18 mmol $\cdot$ L⁻¹, Mg^{2+} 0.82 mmol $\cdot$ L⁻¹), 药量为 50 mg/kg, 总药量稀释至 30 ml。II 组动物按上法输入维拉帕米注射液(每 ml 含维拉帕米 2.5 mg, 由天津市和平制药厂生产, 批号 880324), 给药量为 0.25 mg/kg, 稀释至 30 ml。III 组各兔则以同法输注等容积的生理盐水。在实验过程中除给药时间外, 均以同速输入 5% 葡萄糖生理盐水以补充体液的丧失。

2 心电图观察 各组家兔均定时观察记录实验过程中 II 导联心电图的变化, 以 ST 段和 T 波抬高程度作为判断心肌缺血程度及再灌注后心肌供血改善程度的指标。

3 心功能测定 各兔均在麻醉和全身抗凝状态

下,经右颈总动脉行左心室插管。通过压力换能器连接 RM-600 型四道生理记录仪(日本光电公司产品)定时测量记录实验过程中左室内压(LVP)及其变化速率峰值($\pm dP/dt_{\max}$)。

4 生化指标的测定 各兔在实验过程中定时经左心室导管取血,用酶偶联测定法⁽³⁾,以 Beckman 700 型全自动生化仪测定血浆磷酸肌酸激酶(CPK)的活性;按丙二醛(MDA)间接测定法⁽⁴⁾检测血浆 MDA 含量。

5 统计学处理 实验结果数据采用 t 检验法进行统计学处理。

结 果

1 心电图变化 I、II、III 组家兔在冠脉结扎后,心电图 ST 段均明显抬高,各组 ST 段分别为 0.32 ± 0.08 mV、 0.27 ± 0.06 mV 及 0.35 ± 0.09 mV。再灌注后 ST 段逐渐下降,至再灌注后 60 min 时,分别下降至 0.030 ± 0.008 mV、 0.025 ± 0.006 mV 及 0.035 ± 0.012 mV。各组数据自身前后比较,差异均有显著意义($P < 0.001$),表明缺血心肌已恢复灌注,形成缺血再灌注模型。

2 心功能变化 各组家兔心肌缺血及再灌注后

表 1 当归注射液对家兔心肌缺血再灌注时心功能的影响 ($\bar{x} \pm S$)

观察指标	组别	兔数	缺血前	缺血后		再灌注后				
				5 min	40 min	5 min	20 min	30 min	40 min	60 min
LVP (kPa)	I	12	12.1 ± 2.3	$9.3 \pm 2.2^{\Delta\Delta}$	10.5 ± 1.7	$10.1 \pm 1.6^{\Delta}$	10.6 ± 2.2	$10.5 \pm 1.5^*$	$10.8 \pm 1.7^*$	$11.2 \pm 2.4^*$
	II	12	11.4 ± 1.8	$9.1 \pm 1.3^{\Delta}$	9.7 ± 1.5	$9.1 \pm 1.4^{\Delta}$	$9.4 \pm 1.8^{\Delta}$	$9.3 \pm 1.6^{\Delta}$	$9.6 \pm 1.8^{\Delta}$	10.1 ± 1.7
	III	12	12.3 ± 1.7	$8.6 \pm 2.1^{\Delta\Delta}$	$9.2 \pm 2.3^{\Delta\Delta}$	$8.7 \pm 2.3^{\Delta\Delta}$	$8.8 \pm 2.5^{\Delta\Delta}$	$9.0 \pm 1.8^{\Delta\Delta}$	$9.2 \pm 1.5^{\Delta\Delta}$	$9.1 \pm 1.9^{\Delta\Delta}$
$+dP/dt_{\max}$ (kPa/s)	I	12	375 ± 46	302 ± 48	324 ± 56	$314 \pm 38^{\Delta*}$	$325 \pm 53^{\Delta*}$	$341 \pm 41^*$	$348 \pm 62^{**}$	$351 \pm 58^{**}$
	II	12	368 ± 43	$285 \pm 39^{\Delta\Delta}$	$302 \pm 41^{\Delta\Delta}$	$276 \pm 52^{\Delta\Delta}$	$273 \pm 36^{\Delta\Delta}$	$303 \pm 47^{\Delta\Delta}$	315 ± 43	$326 \pm 63^*$
	III	12	387 ± 52	$273 \pm 56^{\Delta\Delta}$	$295 \pm 46^{\Delta\Delta}$	$252 \pm 49^{\Delta\Delta}$	$269 \pm 49^{\Delta\Delta}$	$278 \pm 58^{\Delta\Delta}$	$273 \pm 52^{\Delta\Delta}$	$269 \pm 45^{\Delta\Delta}$
$-dP/dt_{\max}$ (kPa/s)	I	12	274 ± 43	$226 \pm 51^{\Delta}$	$256 \pm 31^*$	$228 \pm 48^{\Delta*}$	$247 \pm 29^*$	$259 \pm 46^*$	$252 \pm 31^{**}$	$263 \pm 33^{**}$
	II	12	268 ± 39	$215 \pm 38^{\Delta\Delta}$	$231 \pm 29^{\Delta}$	$198 \pm 35^{\Delta\Delta}$	$213 \pm 36^{\Delta\Delta}$	$225 \pm 41^{\Delta}$	$231 \pm 36^*$	$245 \pm 37^*$
	III	12	283 ± 52	$208 \pm 36^{\Delta\Delta}$	$224 \pm 38^{\Delta\Delta}$	$183 \pm 43^{\Delta\Delta}$	$204 \pm 41^{\Delta\Delta}$	$209 \pm 36^{\Delta\Delta}$	$198 \pm 21^{\Delta\Delta}$	$215 \pm 32^{\Delta\Delta}$

注:与 III 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与本组缺血前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

心功能变化的结果 见表 1。

各组家兔在心肌缺血后 LVP 及 $\pm dP/dt_{\max}$ 均明显恢复,而当归组在再灌注后恢复较快,各项心功能指标均高于同一时相 III 组的数值($P < 0.05 \sim 0.01$)。

表明当归注射液对缺血再灌注所致的心功能低下具有明显的保护作用。

3 生化指标的变化 各组动物缺血再灌注时血浆 CPK 活性及 MDA 含量变化 见表 2。

表 2 当归注射液对在体家兔心缺血再灌注时血浆 CPK 活性及 MDA 含量的影响 ($\bar{x} \pm S$)

检查项目	组别	兔数	缺血前	缺血 40 min	再灌 30 min	再灌 60 min
CPK (μ/L)	I	12	657 ± 186	$1173 \pm 352^{\Delta\Delta**}$	$1685 \pm 482^{\Delta\Delta**}$	$1861 \pm 525^{\Delta\Delta**}$
	II	12	672 ± 193	$1236 \pm 436^{\Delta\Delta**}$	$1761 \pm 564^{\Delta\Delta**}$	$2165 \pm 728^{\Delta\Delta*}$
	III	12	638 ± 162	$1865 \pm 428^{\Delta\Delta}$	$2638 \pm 617^{\Delta\Delta}$	$2863 \pm 864^{\Delta\Delta}$
MDA (mmol/L)	I	12	4.37 ± 1.21	3.92 ± 1.21	$5.16 \pm 1.35^{**}$	$4.98 \pm 1.29^{**}$
	II	12	4.85 ± 1.36	3.86 ± 1.18	$4.93 \pm 1.68^{**}$	$5.27 \pm 1.15^{**}$
	III	12	4.78 ± 1.25	4.45 ± 1.26	$6.96 \pm 1.33^{\Delta\Delta}$	$7.48 \pm 1.58^{\Delta\Delta}$

注:与 III 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与本组缺血前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

当归组及维拉帕米组在缺血再灌注时,血浆 CPK 活性及 MDA 含量均明显低于同一时相 III 组的数值($P < 0.05 \sim 0.01$)。表明当归注射液对缺血再灌注所致的心肌损伤具有保护作用,且可能有抑制氧自由基产生或加速自由基清除的作用。

讨 论

防止心肌缺血再灌注所致的心功能低下,减轻心

肌“麻痹”状态及心肌损伤是临床及实验医学关注的重要课题⁽⁵⁾。缺血再灌注所致的心功能障碍及心肌细胞损伤与缺氧、自由基损伤和细胞内钙超负荷等机制有关⁽⁶⁾。

有研究表明,当归具有钙通道阻断作用,能缓解冠状动脉痉挛,增加冠状动脉血流及抗心肌缺血⁽¹⁾。这些作用无疑对防止或减轻缺血再灌注所致的心功能障碍及心肌损伤具有重要意义。本研究结果表明,当

归注射液能减轻家兔心肌缺血再灌注时出现的血液动力学障碍, 加速心肌收缩功能及舒张功能的恢复, 降低反映心肌损伤程度的血浆 CPK 活性和氧自由基损伤过程产生的过氧化脂质分解产物 MDA 的浓度。说明当归注射液能减轻缺血再灌注所致的心功能低下及心肌损伤程度。其作用机制可能与该药抗心肌缺血及钙拮抗作用有关。此外, 血浆 MDA 浓度升幅的减少尚提示该药可能具有减少自由基的产生或加速氧自由基清除的作用。

参 考 文 献

1. 李连达. 抗心肌缺血中药研究进展. 中西医结合杂志 1987; 7(1): 57.

2. 庄学煊, 李长潮, 陈少如. 当归注射液对大鼠心肌缺血再灌注时心律失常的保护作用. 中西医结合杂志 1991; 11(6): 360.
3. 卫生部医政司编. 全国临床检验操作规程. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 209.
4. 齐凤菊, 周 玫, 陈 媛, 等. 血浆丙二醛含量的测定——改良的八木国夫法. 第一军医大学学报 1986; 3(6): 152.
5. Kloner RA, Przylenk k, Petel B, et al. Altered myocardial states: the stunned and hibernating myocardium. Am J Med 1989; 86(1A): 14.
6. 苏静怡, 唐朝枢. 缺血一再灌注损伤的普遍性及其临床意义. 北京医科大学学报 1990; 22(2): 149.

(收稿: 1994—08—17 修回: 1995—03—28)

复方青黛片治疗急性早幼粒细胞白血病引起维甲酸综合征样反应 1 例

白 海 达万明

病历简介 患者男性, 21 岁, 于 1994 年 2 月无明显诱因出现头晕乏力伴发热, 于 1994 年 7 月入当地医院治疗, T 38℃ 左右, 查外周血: 血红蛋白 (Hb) 69 g/L, WBC $6.4 \times 10^9/L$, 幼稚粒细胞 0.68, 血小板 $46 \times 10^9/L$; 骨髓像示早幼粒细胞 90%, 诊断为急性早幼粒细胞性白血病 (APL)。给予维甲酸及强的松治疗 2 个月, 病情无好转, 转入我院。查体: T 37.8℃, 中度贫血貌, 皮肤粘膜无出血, 全身浅表淋巴结肿大, 胸骨压痛, 肝脾肋下未触及。实验室检查: Hb 65 g/L, WBC $4.2 \times 10^9/L$, 原粒 0.29, 早幼粒 0.19, 中性中晚幼粒 0.06, 中性杆状及分叶核 0.19, 淋巴细胞 0.29; 血小板 $22 \times 10^9/L$; 骨髓像示骨髓增生明显活跃, 粒红之比为 32.3:1, 原粒 0.24, 早幼粒 0.50, 胞体 10~20 μ , 胞核大小不一, 胞浆中含粗大的嗜胺苯兰颗粒, 诊断为急性早幼粒细胞白血病粗颗粒型 (APL-a)。

治疗经过 在抗感染支持治疗的同时加用复方青黛片治疗 (含青黛、太子参、丹参、雄黄等, 每片 0.25 g, 由大连解放军中医血液病专科中心惠赠), 15 片/d, 15 天后加至 45 片/d。治疗 25 天后患者出现胸骨及髂骨剧烈疼痛, 血尿酸正常, WBC $24.3 \times 10^9/L$, 分类: 原粒 0.08, 早幼粒 0.59, 中幼粒

0.15, 杆状分叶核 0.06, 淋巴 0.12; 血小板 $28 \times 10^9/L$ 。静脉滴注地塞米松后骨痛缓解。治疗过程中 WBC 最高达 $61.7 \times 10^9/L$, 后降至 $3.4 \times 10^9/L$, 原加早幼粒 0.09。骨髓检查示增生低下, 以淋巴细胞增生为主, 原加早粒为零。治疗 35 天后出现高热, T 39℃ 以上, 口腔粘膜糜烂, 呼吸困难, 紫绀; 胸片示双肺散在片状阴影, 双侧胸腔少量积液。给予吸氧、抗感染、输血等支持治疗, 体温不降, 呼吸困难, 紫绀加重, 5 天后死亡。血及痰细菌培养均阴性。

讨 论 维甲酸综合征 (RAS) 是维甲酸治疗 APL 的毒副反应, 其发生机制可能和 APL 诱导分化时趋化移动性增强及活性因子增加有关。复方青黛片对 APL 有诱导分化的作用, 完全缓解率可达 95% 以上 [复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究. 中华血液学杂志 1995, 16(1): 26]。本例患者符合 RAS 的临床特征。本结果可能说明: RAS 并非维甲酸诱导 APL 时所特有, 与治疗后的骨痛、白细胞长高同为早幼粒白血病细胞诱导分化过程中一种临床病理学变化, 可见于其他诱导分化的治疗药物, 是影响 APL 治疗效果引起患者死亡的重要原因。应引起临床医师的高度重视。

(收稿: 1994—12—28 修回: 1995—05—03)